

Medicinrådets anbefaling vedr.
durvalumab, dostarlimab og
pembrolizumab i kombination
med kemoterapi til behandling af
avanceret eller tilbagevendende
dMMR eller pMMR kræft i
livmoderslimhinden (endometrie-
cancer)

Ank



Dokumentoplysninger

Godkendt 2. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 2. maj 2025

Dokumentnummer 216783

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel
Durvalumab (Imfinzi)
Dostarlimab (Jemperli)
Pembrolizumab (Keytruda)

Indikation **Durvalumab**
Durvalumab i kombination med carboplatin og paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med primær fremskreden eller recidiverende endometrieccancer, som er kandidater til systemisk behandling, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med:

- Durvalumab som monoterapi i endometrieccancer, der er *mismatch-repair deficient* (dMMR)
- Durvalumab i kombination med olaparib i endometrieccancer, der er *mismatch-repair proficient* (pMMR).

Dostarlimab

Dostarlimab i kombination med carboplatin og paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med primær fremskreden eller recidiverende endometrieccancer, som er kandidater til systemisk behandling.

Pembrolizumab

Pembrolizumab, i kombination med carboplatin og paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af primær avanceret eller recidiverende endometrieccancer hos voksne, som er egnet til systemisk behandling.

Lægemiddelfirma
Durvalumab: AstraZeneca
Dostarlimab: GSK
Pembrolizumab: MSD

ATC-kode
Durvalumab: L01FF03
Dostarlimab: L01FF07
Pembrolizumab: L01FF02



Sagsbehandling	
Proces	14-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	Durvalumab: 2. juli 2024 Dostarlimab: 17. oktober 2024 Pembrolizumab: 2. august 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	Durvalumab: 10. januar 2025 Dostarlimab: 6. februar 2025 Pembrolizumab: 6. februar 2025
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	7. april 2025
Rådets anbefaling	2. maj 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	Durvalumab: 15 uger og 1 dag (76 arbejdsdage) Dostarlimab: 11 uger og 2 dage (57 arbejdsdage) Pembrolizumab: 11 uger og 2 dage (57 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



Anbefaling

Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab i kombination med kemoterapi til behandling af avanceret eller tilbagevendende dMMR kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer)

Medicinrådet **anbefaler** durvalumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) af typen dMMR/MSI-H. Anbefalingen gælder patienter med avanceret eller tilbagevendende sygdom og i god almen tilstand (performance status 0 eller 1), som er kandidater til systemisk behandling.

Medicinrådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af durvalumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelig med dostarlimab i kombination med kemoterapi, som er nuværende standardbehandling til patienterne.

Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får behandling med en PD-(L)1-hæmmer i op til to år.

Medicinrådet vurderer, at durvalumab i kombination med kemoterapi kan betragtes som ligestillet med dostarlimab i kombination med kemoterapi, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedr. dostarlimab i kombination med kemoterapi til behandling af avanceret eller tilbagevendende pMMR kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer)

Medicinrådet **anbefaler** dostarlimab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med endometriecancer af typen pMMR/MSS. Anbefalingen gælder patienter med avanceret eller tilbagevendende sygdom og i god almen tilstand (performance status 0 eller 1), som er kandidater til systemisk behandling.

Medicinrådet vurderer, at tillæg af dostarlimab til nuværende standardbehandling (platinbaseret kemoterapi) forlænger tiden til forværring af sygdommen og kan forlænge patienternes levetid. Det er dog usikkert, hvor meget længere overlevelse behandlingen kan medføre. Ved behandling med dostarlimab er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, der kan være livstruende og langvarige.

Behandlingen er dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får behandling med en PD-(L)1-hæmmer i op til to år.

Medicinrådet anbefaler regionerne at benytte den PD-(L)1-hæmmer til behandling af patienter med pMMR endometriecancer, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.



Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af avanceret eller tilbagevendende dMMR eller pMMR kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer)

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) af typen **dMMR/MSI-H**. Anbefalingen gælder patienter med avanceret eller tilbagevendende sygdom og i god almen tilstand (performance status 0 eller 1), som er kandidater til systemisk behandling.

Medicinrådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelig med dostarlimab i kombination med kemoterapi, som er nuværende standardbehandling til patienterne.

Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får behandling med en PD-(L)1-hæmmer i op til to år, og at pembrolizumab doseres vægtbaseret.

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan betragtes som ligestillet med dostarlimab i kombination med kemoterapi, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med endometriecancer af typen **pMMR/MSS**. Anbefalingen gælder patienter med avanceret eller tilbagevendende sygdom og i god almen tilstand (performance status 0 eller 1), som er kandidater til systemisk behandling.

Medicinrådet vurderer, at tillæg af pembrolizumab til nuværende standardbehandling (platinbaseret kemoterapi) forlænger tiden til forværring af sygdommen og kan forlænge patienternes levetid. Det er dog usikkert, hvor meget længere overlevelse behandlingen kan medføre. Ved behandling med pembrolizumab er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, der kan være livstruende og langvarige.

Behandlingen er dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får behandling med en PD-(L)1-hæmmer i op til to år, og at pembrolizumab doseres vægtbaseret.

Medicinrådet anbefaler regionerne at benytte den PD-(L)1-hæmmer til behandling af patienter med pMMR endometriecancer, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	8
1.1	Om Medicinrådets vurdering	8
1.2	Avanceret endometriecancer	8
1.3	Interventioner, der indgår i vurderingen	9
1.4	Nuværende behandling i Danmark	11
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	PICO-sæt 1 – Patienter med dMMR endometriecancer	14
2.1.1	Durvalumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dostarlimab i kombination med kemoterapi	14
2.1.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dostarlimab i kombination med kemoterapi	17
2.2	PICO-sæt 2 – Patienter med pMMR endometriecancer	22
2.2.1	Dostarlimab i kombination med kemoterapi vs. placebo i kombination med kemoterapi.....	22
2.2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi vs. placebo i kombination med kemoterapi	23
2.3	Øvrige overvejelser	26
3.	Referencer.....	27
4.	Sammensætning af fagudvalg	30
5.	Versionslog.....	31
6.	Bilag 1 PICO-sæt 1 – dMMR endometriecancer.....	32
6.1	Durvalumab + kemoterapi vs. dostarlimab + kemoterapi	32
6.1.1	Kliniske studier.....	32
6.1.2	Baselinekarakteristika i DUO-E og RUBY – dMMR-patienter	33
6.1.3	KM-kurve fra DUO-E og RUBY – OS og PFS	35
6.2	Pembrolizumab + kemoterapi vs. dostarlimab + kemoterapi.....	36
6.2.1	Kliniske studier	36
6.2.2	Baselinekarakteristika i NRG-GY018 og RUBY – dMMR-patienter	37
6.2.3	KM-kurve fra NRG-GY018 og RUBY – OS og PFS	39
7.	Bilag 2 PICO-sæt 2 – pMMR endometriecancer.....	40
7.1	Dostarlimab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi	40
7.1.1	Kliniske studier	40
7.1.2	Baselinekarakteristika i RUBY – pMMR/MSS-patienter	40
7.1.3	KM-kurve fra RUBY – OS og PFS.....	42
7.2	Pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi	42



7.2.1	Kliniske studier	42
7.2.2	Baselinekarakteristika i NRG-GY018 – pMMR-patienter	42
7.2.3	KM-kurve fra NRG-GY018 – OS og PFS.....	44
8.	Bilag 3 Efterfølgende behandling.....	46



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 30.



1. Baggrund

1.1 Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tre behandlinger samlet i én vurderingsrapport. De tre behandlinger, der indgår i vurderingen samt tilhørende patientpopulationer, er:

- Durvalumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (fremadrettet benævnt durvalumab + kemoterapi) efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med durvalumab som monoterapi til behandling af patienter med *mismatch-repair*-defekt (dMMR) avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling.
- Dostarlimab i kombination med platinbaseret kemoterapi (fremadrettet benævnt dostarlimab + kemoterapi) til behandling af patienter med *mismatch-repair-proficient* (pMMR) avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling.
- Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (fremadrettet benævnt pembrolizumab + kemoterapi) til behandling af patienter med dMMR eller pMMR avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne GSK (vedr. vurderingen af dostarlimab, markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 15. januar 2025), AstraZeneca (vedr. vurderingen af durvalumab, markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 14. august 2024) og MSD (vedr. vurderingen af pembrolizumab, markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 24. oktober 2024).

1.2 Avanceret endometriecancer

Kræft i livmoderen er den 5. hyppigste kræftform blandt kvinder i Danmark, og den hyppigste gynækologiske kræft [1]. I gennemsnit bliver flere end 800 danske kvinder om året diagnosticeret med livmoderkræft, hvor den hyppigste form (> 90 %) er endometriecancer, og ved udgangen af 2021 levede lidt over 11.000 danske kvinder med diagnosen [2]. Sammenlignet med de øvrige europiske lande forekommer endometriecancer forholdsvist hyppigere i Danmark [3].

De mest almindelige symptomer på endometriecancer er uventet blødning fra skeden, fx imellem menstruationscyklusser eller efter menopause. Ved fremskreden sygdom kan der forekomme smerter fra bækkenet og ryggen [4].

Da de fleste tilfælde af endometriecancer er symptomatiske, diagnosticeres ca. 80 % tidligt (lokaliseret til livmoderen). En diagnose i et tidligt stadie (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) stadie I-II) betragtes som kirurgisk helbredelig med en 5-års overlevelse på omkring 80-85 % [3]. Hos disse patienter er risikoen for



tilbagefald ca. 7 % inden for de første tre år efter operation, og omkring 80-85 % af alle recidivtilfælde opstår i denne periode [5]. I Danmark får omkring 30 patienter om året tilbagevendende endometriecancer [6,7].

Patienter i FIGO-stadie III-IV, enten med lymfeknudeinvolvering i bækkenet, para-aortalt eller fjernmetastaser (samlet benævnt avanceret endometriecancer), har en 5-års overlevelse på ca. 30-40 %, jf. Dansk Gynækologisk Cancer Database seneste årsrapport [3]. Endometriecancer er en meget heterogen sygdom, og prognosen foruden FIGO-stadium er også afhængig af immunhistokemisk/histologisk undertype, differentieringsgrad og genomisk risikoprofil, da disse faktorer har betydning for tumorens aggressivitet og metastaseringspotentiale [5]. I Danmark diagnosticeres ca. 100 patienter om året med nydiagnosticeret avanceret endometriecancer [6].

Mismatch repair (MMR)-systemet

MMR-systemet udgør en essentiel mekanisme, der identificerer og reparerer fejl i DNA-strengene, som opstår under replikation. I dette system skelner man mellem to tilstande – pMMR og dMMR – for bedre at kunne diagnosticere, behandle og vurdere prognosen. Tilstanden pMMR indikerer, at MMR-systemet er intakt og funktionelt, hvilket resulterer i en lavere risiko for akkumulation af mutationsfejl og dermed en reduceret risiko for kræftudvikling. Modsat refererer dMMR til en defekt i MMR-systemet, hvilket medfører, at celler kan akkumulere mutationsfejl, hvilket øger risikoen for kræftudvikling. Dette sker særligt i de såkaldte mikrosatellit-regioner af DNA, hvorved dMMR ofte kan identificeres ved en høj grad af instabilitet i disse DNA-regioner (*MSI-H/Microsatellite instability-High*) [8]. Et aktivt immunrespons spiller en vigtig rolle i at bekæmpe dMMR/MSI-H-tumorer [9], hvilket giver et rationale for immunterapi til patienter med disse tumorer.

MMR/MSI-status har vist sig at være af stor betydning for effekten af behandling med en checkpoint-hæmmer [9]. Mens det er velkendt, at dMMR-status er en prædiktiv markør for effekten af immunterapi er korrelationen mindre tydelig for patienter med pMMR endometriecancer, og det er uklart om effekten afhænger af PD-L1-ekspression. Ca. 22-30 % af tilfældene med endometriecancer har ifølge litteraturen dMMR, uanset sygdomsstadie [10,11], mens øvrige patienter har pMMR. Nogle patienter og/eller læger vil fravælge behandling med immun-/kemoterapi pga. risiko for bivirkninger eller komorbiditet. Således antages, at omkring 30 og 90 patienter om året diagnosticeres med hhv. avanceret eller tilbagevendende dMMR eller pMMR endometriecancer, der vil være kandidater til behandling med immun-/kemoterapi.

I henhold til ESMO-retningslinjerne testes MMR ved brug af immunhistokemi for fire proteiner, der er involveret i *mismatch-repair pathway'en* [12]. MSI-H kan testes ved DNA-sekventering. I dansk klinisk praksis anvendes primært immunhistokemi (MMR-test), som kan suppleres med sekventering (MSI-test) [13]. Der er høj overensstemmelse mellem MSI-H og dMMR i endometriecancer [14].

1.3 Interventioner, der indgår i vurderingen

Medicinrådets vurdering omfatter tre interventioner, der enten vurderes til patienter med dMMR endometriecancer (durvalumab og pembrolizumab) eller pMMR



endometriecancer (dostarlimab og pembrolizumab). Nedenfor beskrives de tre EMA-godkendte interventioner.

Durvalumab i kombination med kemoterapi

Durvalumab + kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 14. august 2024 til 1. linjebehandling af voksne patienter med primær avanceret eller tilbagevendende dMMR endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling. Data fra DUO-E-studiet ligger til grund for godkendelsen. Samtidigt med godkendelsen til dMMR endometriecancer blev durvalumab i kombination med olaparib også godkendt til pMMR endometriecancer. Ansøger har kun søgt om vurdering af durvalumab + kemoterapi til dMMR endometriecancer.

Durvalumab (Imfinzi) er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til liganden *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1), som kræftcellerne udtrykker på overfladen, og blokerer interaktionen mellem PD-L1 og receptorerne *Programmed Death-1* (PD-1) og CD80, som immuncellerne udtrykker. Dette forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset. Durvalumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi (PD-L1-hæmmer).

Durvalumab administreres intravenøst (i.v.) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandlingen indledes med 1.120 mg durvalumab i.v. i kombination med 175 mg/m² legemsoverflade paclitaxel i.v. samt carboplatin AUC 5 mg/ml/min i.v. hver 3. uge i 6 serier, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 1.500 mg durvalumab hver 4. uge.

Ved evt. ibrugtagning i Danmark vil durvalumab blive givet i maksimum 2 år.

Dostarlimab i kombination med kemoterapi

Dostarlimab + kemoterapi (carboplatin and paclitaxel) blev godkendt af EMA d. 15. januar 2025 til 1. linjebehandling af voksne patienter med primær avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling. Tidligere var dostarlimab godkendt af EMA til patienter med dMMR endometriecancer, enten som 1. linje- (i kombination med kemoterapi) eller 2. linjebehandling (som monoterapi). Med den nyeste indikationsudvidelse er dostarlimab + kemoterapi nu godkendt til alle patienter med avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, uanset MMR-status. Data fra RUBY-studiet ligger til grund for den udvidede godkendelse. Medicinrådet har d. 28. august 2024 anbefalet dostarlimab i kombination med kemoterapi som 1. linjebehandling til patienter med dMMR endometriecancer [15]. Denne vurdering omfatter derfor kun patienter med pMMR endometriecancer.

Dostarlimab (Jemperli) er et antistof, der binder til PD-1 receptoren på immuncellerne og blokerer interaktionen med PD-L1 og PD-L2 på kræftcellerne. Dostarlimab (en PD-1-hæmmer) er ligesom durvalumab en checkpoint-hæmmer.

Dostarlimab administreres i.v. indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i maksimalt 3 år. Behandlingen indledes med 500 mg dostarlimab i.v. i kombination med 175 mg/m² legemsvægt paclitaxel i.v. samt carboplatin AUC 5 mg/ml/min i.v. hver 3. uge



i 6 serier, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 1.000 mg dostarlimab i.v. hver 6. uge.

Ved evt. ibrugtagning i Danmark vil dostarlimab blive givet i maksimum 2 år.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab + kemoterapi (carboplatin and paclitaxel) blev godkendt af EMA d. 24. oktober 2024 til 1. linjebehandling af voksne patienter med primær avanceret eller tilbagevendende endometrieccancer, som er kandidater til systemisk behandling. Data fra NRG-GY018-studiet (KEYNOTE-868) ligger til grund for godkendelsen.

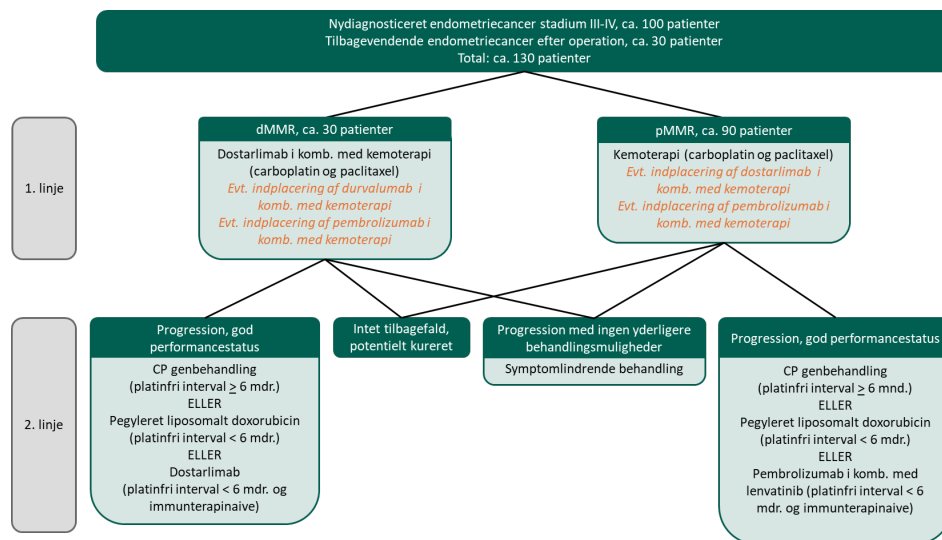
Pembrolizumab (Keytruda) er et antistof, der binder til PD-1 receptoren på immuncellerne og blokerer interaktionen med PD-L1 og PD-L2 på kræftcellerne. Pembrolizumab (en PD-1-hæmmer) er ligesom durvalumab og dostarlimab en checkpoint-hæmmer.

Pembrolizumab administreres i.v. indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i 20 serier (ca. 2 år). Behandlingen indledes med 200 mg pembrolizumab i.v. i kombination med 175 mg/m² legemsvægt paclitaxel i.v. samt carboplatin AUC 5 mg/ml/min i.v. hver 3. uge i 6 serier, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 400 mg pembrolizumab i.v. hver 6. uge i op til 14 serier.

Ved evt. ibrugtagning i Danmark vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret som 2 mg/kg legemsvægt hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge i maksimum 2 år.

1.4 Nuværende behandling i Danmark

Størstedelen af patienter med endometrieccancer i de tidlige stadier behandles ved operation med kurativt (helbredende) sigte [16]. Hos patienter med nydiagnosticeret avanceret eller tilbagevendende endometrieccancer tilrettelægges behandlingen på baggrund af MMR-status, se behandlingsalgoritmen i Figur 1.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af avanceret eller tilbagevendende endometriecancer, samt hvorledes de nye immunterapibehandlinger under vurdering (orange) hører til i behandlingsalgoritmen. Genbehandling med immunterapi er ikke indiceret.

Patienter med dMMR endometriecancer

Den medicinske 1. linjebehandling af patienter med dMMR endometriecancer er dostarlimab i kombination med carboplatin og paclitaxel, hvis de er kandidater til behandling med immunterapi (ca. 30 patienter om året) [15]. Patienter, hvis kræft progredierer 6 måneder eller mere efter afsluttet platinbehandling, betragtes som platinsensitive og kan efter progression genbehandles med platinbaseret kemoterapi (2. linjebehandling), hvis de vurderes til at være i god nok tilstand til at modtage yderligere behandling. Hvis sygdommen progredierer under eller op til 6 måneder efter afsluttet platinbehandling, gives pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) i 2. linje eller dostarlimab monoterapi, hvis immunterapinaive.

Patienter med pMMR endometriecancer

Den medicinske 1. linjebehandling af patienter med pMMR endometriecancer er platinbaseret kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i op til 6 serier [17]. 2. linjebehandling tilrettelægges på baggrund af platinsensitivitet. Platinsensitive patienter genbehandles med platinbaseret kemoterapi, mens platinresistente patienter behandles med PLD i 2. linje eller pembrolizumab i kombination med lenvatinib, hvis immunterapinaive.

For begge patientpopulationer vil patienter, der ikke vurderes at være egnede til efterfølgende systemisk behandling, modtage symptomlindrende behandling.



2. Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af durvalumab + kemoterapi, dostarlimab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi er baseret på data fra hhv. DUO-E-studiet, RUBY-studiet og NRG-GY018-studiet. Medicinrådet har vurderet behandlingerne i to patientpopulationer på baggrund af nuværende standardbehandling i Danmark; patienter med dMMR endometriecancer (PICO-sæt 1) og patienter med pMMR endometriecancer (PICO-sæt 2).

Tabel 1 viser en oversigt over PICO-sæt 1 og PICO-sæt 2.

Tabel 1. Oversigt over PICO 1 og 2

PICO-sæt 1			PICO-sæt 2	
	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med dMMR avanceret eller tilbagevende endometriecancer, der er kandidater systemisk behandling.	Patientpopulationen afspejler de patienter, som forventes kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis.	Patienter med pMMR avanceret eller tilbagevende endometriecancer, der er kandidater systemisk behandling.	Patientpopulationen afspejler de patienter, som forventes kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis.
Intervention	Durvalumab i kombination med carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af durvalumab vedligeholdelsesbehandling (DUO-E-studiet). Pembrolizumab + carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af pembrolizumab vedligeholdelsesbehandling (NRG-GY018-studiet).	Dosering i studierne svarer til den forventede dosering ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis. Ved evt. ibrugtagning i Danmark vil behandlingerne gives i maksimum 2 år.	Dostarlimab + carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af dostarlimab vedligeholdelsesbehandling (RUBY-studiet). Pembrolizumab + carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af pembrolizumab vedligeholdelsesbehandling (NRG-GY018-studiet).	Dosering i studierne svarer til den forventede dosering ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis. Ved evt. ibrugtagning i Danmark vil behandlingerne gives i maksimum 2 år.
Komparator	Dostarlimab + carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af dostarlimab vedligeholdelsesbehandling.	Komparator svarer til dansk klinisk praksis.	Placebo + carboplatin og paclitaxel (6 serier) efterfulgt af placebo monoterapi.	Komparator svarer til dansk klinisk praksis.



	PICO-sæt 1		PICO-sæt 2	
	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering
Effektmål	PFS OS Livskvalitet Uønskede hændelser ≥ grad 3 Alvorlige uønskede hændelser Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinerådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	PFS OS Livskvalitet Uønskede hændelser ≥ grad 3 Alvorlige uønskede hændelser Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinerådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.
Datagrundlag og analysemetode	Da vurderingen baserer sig på ansøgningsmateriale fra to ansøgere, laves der ikke en netværksmetaanalyse med de to interventioner og komparator. I stedet for bygger vurderingen på en: • Forankret indirekte sammenligning vha. Buchers metode mellem durvalumab + kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi på baggrund af subpopulationsdata fra hhv. DUO-E- og RUBY-studierne. • Indirekte sammenligning vha. en netværksmetaanalyse mellem pembrolizumab + kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi på baggrund af subpopulationsdata fra hhv. NRG-GY018- og RUBY-studierne.		Da vurderingen baserer sig på ansøgningsmateriale fra to ansøgere, laves der ikke en netværksmetaanalyse med de to interventioner og komparator. I stedet for bygger vurderingen på en: • Direkte sammenligning mellem dostarlimab + kemoterapi og placebo + kemoterapi på baggrund af subpopulationsdata fra RUBY-studiet. • Direkte sammenligning mellem pembrolizumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi på baggrund af subpopulationsdata fra NRG-GY018-studiet.	

2.1 PICO-sæt 1 – Patienter med dMMR endometrieccancer

2.1.1 Durvalumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dostarlimab i kombination med kemoterapi

Vurderingen baserer sig på subpopulationsdata fra DUO-E-studiet (durvalumab + kemoterapi) og RUBY-studiet (dostarlimab + kemoterapi). Begge studier er dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase III-studier, der randomiserede patienter med avanceret eller tilbagevendende endometrieccancer (FIGO stadie III/IV) til hhv. durvalumab/placebo + kemoterapi og dostarlimab/placebo + kemoterapi. Der refereres til bilag 6.1 samt ansøgningen vedr. durvalumab + kemoterapi for studiebeskrivelser og sammenligning af



studiepopulationer. Data fra DUO-E-studiet stammer fra data-cut d. 12. april 2023 efter median opfølgningstid for OS i durvalumab-armen på 19,2 mdr. [18–21]. Data fra RUBY-studiet stammer fra data-cut d. 28. september 2022 efter median opfølgningstid på 24,8 mdr. i dMMR/MSI subpopulationen [22].

De to studier ligner hinanden hvad angår studiedesign, studiernes komparatorarme (placebo + platinbaseret kemoterapi) samt effektmål. De adskiller sig hvad angår:

- **MMR stratifikation** – I DUO-E-studiet blev patienterne stratificeret på baggrund af MMR-status, mens i RUBY-studiet blev patienterne stratificeret på baggrund af MMR/MSI-H-status. En post-hoc analyse fra DUO-E-studiet viste, at 12 patienter i pMMR-gruppen kunne klassificeres som MSI-H. Den indirekte sammenligning med dostarlimab + kemoterapi baserer sig på data fra denne post-hoc analyse fra DUO-E-studiet, dvs. på patienter med dMMR/MSI-H-status. dMMR- og MSI-H-status korrelerer med hinanden, og i dansk klinisk praksis vil MSI-H-patienter blive behandlet på samme måde som dMMR-patienter. Denne forskel forventes derfor at være af minimal betydning for tolkningen af resultaterne.
- **FIGO stadie III/IV** – DUO-E-studiet randomiserede færre patienter i FIGO stadie III end RUBY-studiet. Forskellen var størst mellem studiernes placeboarme. I RUBY-studiet indikerede en subgruppeanalyse, at effekten i stadie III-patienter var dårligere end hos stadie IV-patienter eller patienter med tilbagevendende sygdom (PFS HR på hhv. 0,92 (95 % CI 0,26; 3,28), 0,26 (95 % CI 0,10; 0,73) og 0,22 (95 % CI 0,10; 0,47)) [23]. I DUO-E findes der ikke subgrupperesultater fra stadie III-patienter, men subgrupperesultater for stadie IV-patienter og patienter med tilbagevendende sygdom var sammenligneligt med den samlede population. Da relativt få patienter med stadie III-sygdom blev randomiseret i begge studier, skal resultaterne tages med forbehold pga. få hændelser. Det er derfor ikke muligt at vurdere, om der er forskel i effekten på baggrund af FIGO-stadie.
- **Geografi** – DUO-E-studiet randomiserede patienter fra flere steder i Asien (ca. 30 % af dMMR-populationen), mens RUBY-studiet randomiserede patienter fra Vesteuropa og Nordamerika. Det er også kendt, at patienter med asiatisk ophav har en anden fordeling af histologiske undertyper sammenlignet med patienter med vestligt ophav, hvilket kan være af prognostisk betydning. Subgruppeanalyse fra DUO-E-studiet (ITT-populationen) indikerer, at effekten hos patienter med asiatisk baggrund er dårligere sammenlignet med øvrige patienter [19]. Der er derfor en risiko for, at den observerede effekt i DUO-E-studiet er underestimeret i forhold til RUBY-studiet.
- **Platinfri interval** – I DUO-E-studiet skulle der gå minimum 12 mdr. siden endt (neo)adjuverende behandling hos patienter med tilbagevendende sygdom, mens i RUBY-studiet var det efter 6 mdr., at patienter kunne indrulleres. Denne forskel forventes ikke at være af betydning for effekten af immunterapi men kan være af betydning for effekten af platinbaseret kemoterapi (muligvis lidt bedre i DUO-E-studiet sammenlignet med RUBY-studiet).
- **Behandlingsvarighed med immunterapi** – I DUO-E-studiet var der ingen begrænsning på behandlingsvarigheden med durvalumab, mens behandling med dostarlimab i RUBY-studiet var begrænset til 3 år. Denne forskel forventes ikke at være af



betydning i dansk klinisk praksis, hvor behandling med immunterapi i mere end 2 år ikke anbefales. Derudover var den maksimale behandlingsvarighed i de to studier sammenlignelig (2,7 år i DUO-E vs. 2,9 år i RUBY).

Overordnet vurderer Medicinrådet, at studiepopulationerne i DUO-E-studiet og RUBY-studiet samlet set betragtes som repræsentative for danske patienter. De forskelle, der er mellem de to studier, vurderes ikke at være af betydning for overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis.

Tabel 2 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra DUO-E-studiet og RUBY-studiet samt resultaterne fra de indirekte sammenligninger mellem de to studier. Data på samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) baserer sig på subpopulationen af dMMR/MSI-H patienter fra begge studier, mens sikkerhedsdata stammer fra studierne ITT-populationer. Der forventes ikke at være forskel i sikkerhed på baggrund af MMR-status.

Medicinrådets vurdering af durvalumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dostarlimab i kombination med kemoterapi til dMMR endometrieccancer

Begge studier viser, at patienter med avanceret eller tilbagevendende dMMR/MSI-H endometrieccancer i behandling med enten durvalumab + kemoterapi eller dostarlimab + kemoterapi levede længere og progredierede senere sammenlignet med placebo + kemoterapi. I begge studier er der sket få dødsfald under studierne opfølgningstid, især i interventionsarmene, hvorfor OS-data stadigvæk er umodne. Resultatet fra de indirekte sammenligninger indikerer, at der ikke var betydende forskel mellem durvalumab + kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi hvad angår effektmålene OS og PFS, idet konfidensintervallerne for HR inkluderer 1, se Tabel 2.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket i væsentlig grad af de to behandlinger.

Mens der ikke var klinisk betydende forskel i grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser mellem durvalumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi i DUO-E-studiet, se Tabel 2, var behandling med dostarlimab + kemoterapi forbundet med flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapi i RUBY-studiet, se Tabel 2. Den indirekte sammenligning indikerer, at der ikke var statistisk signifikant forskel mellem de to behandlinger hvad angår sikkerhedsmål, om end durvalumab potentielt kan have en mere gunstig sikkerhedsprofil end dostarlimab (odds ratio i favør for durvalumab). Der er dog usikkerhed forbundet med at sammenligne sikkerhedsdata på tværs af studier. Da både durvalumab og dostarlimab er checkpoint-hæmmere, som skal gives i kombination med kemoterapi, finder Medicinrådet det sandsynligt, at de bivirkninger, der er forbundet med behandlingerne, ikke adskiller sig væsentligt fra hinanden. Ved begge behandlinger er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at durvalumab + kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi er klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til patienter med avanceret eller tilbagevendende dMMR/MSI-H endometrieccancer.



2.1.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dostarlimab i kombination med kemoterapi

Vurderingen baserer sig på subpopulationsdata fra NRG-GY018-studiet (pembrolizumab + kemoterapi) og RUBY-studiet (dostarlimab + kemoterapi). Begge studier er dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase III-studier, der randomiserede patienter med avanceret eller tilbagevendende endometriecancer (FIGO stadie III/IV) til hhv. pembrolizumab/placebo + kemoterapi og dostarlimab/placebo + kemoterapi. Der refereres til bilag 6.2 samt ansøgningen vedr. pembrolizumab + kemoterapi for studiebeskrivelser og sammenligning af studiepopulationer. Data fra NRG-GY018-studiet stammer fra data-cut d. 18. august 2023 efter median opfølgningstid på 19,2 mdr. i dMMR subpopulationen (eksplorativ supplerende analyse) [24]. Data fra RUBY-studiet stammer fra data-cut d. 28. september 2022 efter median opfølgningstid på 24,8 mdr. i dMMR/MSI subpopulationen [22].

De to studier ligner hinanden hvad angår studiedesign, studiernes komparatorarme (placebo + platinbaseret kemoterapi) samt effektmål. De adskiller sig hvad angår:

- **MMR-status** - I NRG-GY018-studiet blev patienterne stratificeret på baggrund af MMR-status, mens i RUBY-studiet blev patienterne stratificeret på baggrund af MMR/MSI-H-status. dMMR- og MSI-H-status korrelerer med hinanden, og i dansk klinisk praksis vil MSI-H-patienter blive behandlet på samme måde som dMMR-patienter. Denne forskel forventes derfor at være af minimal betydning for tolkning af data.
- **Platinfri interval** – I NRG-GY018-studiet skulle der gå minimum 12 mdr. siden endt (neo)adjuverende behandling hos patienter med tilbagevendende sygdom, mens i RUBY-studiet var det efter 6 mdr. før indrullering. Denne forskel forventes ikke at være af betydning for effekten af immunterapi, men kan være af betydning for effekten af platinbaseret kemoterapi (muligvis lidt bedre i NRG-GY018-studiet sammenlignet med RUBY-studiet).
- **Tidligere strålebehandling** – Flere patienter har tidligere modtaget strålebehandling i NRG-GY018-studiet end i RUBY-studiet. Subgruppeanalyse fra NRG-GY018-studiet indikerer, at der ikke er forskel i effekt (PFS) på baggrund af tidligere strålebehandling, hvorfor denne forskel er af minimal betydning for tolkning af data.
- **Behandlingsvarighed med immunterapi** – I NRG-GY018-studiet var behandlingsvarigheden med pembrolizumab begrænset til ca. 2 år, mens den var op til 3 år i RUBY-studiet. Denne forskel kan påvirke sammenligningen idet en andel af patienterne i RUBY-studiet har modtaget behandling over længere tid end i NRG-GY018-studiet. I dansk klinisk praksis anbefales behandling med immunterapi i maksimalt 2 år.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at studiepopulationerne i NRG-GY018-studiet og RUBY-studiet samlet set betragtes som værende tilstrækkelige ens og som repræsentative for danske patienter. De forskelle, der er mellem de to studier, vurderes ikke at være af betydning for overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis.



Tabel 2 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra henholdsvis NRG-GY018-studiet og RUBY-studiet samt resultaterne fra de indirekte sammenligninger mellem de to studier. Resultater for OS og PFS baserer sig på subpopulationen af dMMR/MSI-H patienter fra RUBY-studiet og dMMR-patienter fra NRG-GY018-studiet, mens sikkerhedsdata stammer fra studierne ITT-populationer.

Medicinrådets vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dostarlimab i kombination med kemoterapi til dMMR endometriecancer

Begge studier viser, at patienter med avanceret eller tilbagevendende dMMR endometriecancer i behandling med enten pembrolizumab + kemoterapi eller dostarlimab + kemoterapi levede længere og progredierede senere sammenlignet med placebo + kemoterapi. I begge studier er der sket få dødsfald under studierne opfølgningstid, især i interventionsarmene, hvorfor OS-data stadigvæk er umodne. Resultatet fra de indirekte sammenligninger indikerer, at der ikke var betydende forskel mellem pembrolizumab + kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi hvad angår effektmålene OS og PFS, idet konfidensintervallerne for HR inkluderer 1, se Tabel 2.

1-års OS-raten i pembrolizumab + kemoterapiarmen var sammenlignelig med 1-års OS-raten i dostarlimab + kemoterapiarmen (91,3 % vs. 90,1 %). Opgørelse over efterfølgende behandling viser, at flere dMMR-patienter i placeboarmen i NRG-GY018-studiet har modtaget efterfølgende behandling med immunterapi sammenlignet med RUBY-studiet (47,3 % i NRG-GY018 vs. 38,5 % i RUBY). Det kan ikke udelukkes, at denne forskel kan være med til at forklare, hvorfor 1- års OS-raten i placeboarmen i NRG-GY018-studiet ser ud til at være højere end i RUBY-studiet (85,0 % vs. 79,6 %).

Data fra NRG-GY018-studiet stammer fra en ikke-præspecificeret, supplerende analyse, som EMA har efterspurgt, da data fra interimanalysen (IA) blev vurderet af EMA for at være for umodne. EMA noterer, at ved IA blev blændingen afbrudt, da resultaterne vedr. det primære effektmål (PFS i dMMR og pMMR-patienter) var statistisk signifikante. Hovedparten af patienterne i placeboarmen stoppede i deres behandling på dette tidspunkt, inklusiv dem der ikke var progredieret, og patienterne fulgte ikke længere den protokol-specificerede plan for kontrolbesøg/skanninger. EMA vurderer, at pga. dette forhold, samt at stor andel af patienterne i placeboarmen har modtaget efterfølgende behandling med immunterapi, er der risiko for bias i estimering af HR i favør for placeboarmen. Overordnet begrænser dette fortolkningen af den supplerende analyse i NRG-GY018-studiet pga. tidlig afblænding og høj andel af overkrydsning.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket i væsentlig grad af de to behandlinger.

Begge behandlinger var forbundet med flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapi, se Tabel 2. De absolutte forskelle i sikkerhedsmål indikerer, at der ikke er betydende forskelle i sikkerhed mellem de to behandlinger, om end der er usikkerhed forbundet med at sammenligne sikkerhedsdata på tværs af studier. Da begge behandlinger er checkpoint-hæmmere, som skal gives i kombination med kemoterapi, finder Medicinrådet det sandsynligt, at de bivirkninger, der er forbundet med behandlingerne, ikke adskiller sig væsentligt fra



hinanden. Ved begge behandlinger er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

Medicinerådet bemærker, at tolkning af OS-data i NRG-GY018-studiet er begrænset af den tidlige afblænding, hvorefter de fleste patienter i placeboarmen stoppede med deres behandling og en høj andel af patienterne modtog efterfølgende behandling med immunterapi.

Da både pembrolizumab og dostarlimab er PD-1-hæmmere med sammenlignelige virkningsmekanismer samt at effekten på PFS i NRG-GY018- og RUBY-studierne var sammenlignelig, finder Medicinerådet det sandsynligt, at pembrolizumab + kemoterapi og dostarlimab + kemoterapi er klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til patienter med avanceret eller tilbagevendende dMMR/MSI-H endometriecancer.



Tabel 2. Oversigt over effekt og sikkerhed i dMMR-populationen i hhv. DUO-E-, NRG-GY018- og RUBY-studiet (PICO 1)

	DUO-E – dMMR/MSI-H patienter		NRG-GY018 – dMMR patienter		RUBY – dMMR/MSI-H patienter		Resultater	
	Durvalumab + kemoterapi (n = 55)	Placebo + ke- moterapi (n = 52)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 110)	Placebo + kemo- terapi (n = 112)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)	Durvalumab vs. dostarlimab	Pembrolizumab vs. dostarlimab
OS								
Hændelser, n (%)	████	████	17 (15,5)	27 (24,1)	7 (13,2)	24 (36,9)	████	████
Median, mdr.	████	████	Ikke nået	42,7 (42,7; NR)	Ikke nået	NR (23,2; NR)		
1 års OS-rate	████	████	91,3 %	85,0 %	90,1 %	79,6 %		
HR (95% CI)	████		0,57 (0,31; 1,04)		0,30 (0,23; 0,70)			
PFS								
Hændelser, n (%)	17 (30,9)	28 (53,8)	36 (32,7)	70 (62,5)	19 (35,8)	47 (72,3)	████	████
Median, mdr.	Ikke nået	7,0 (6,3; 13,5)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,7)	NR (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)		
1 års PFS -rate	69,4 %	42,7 %	75,2 %	41,0 %	63,5 %	24,4 %		
HR (95 % CI)	0,37 (0,20; 0,67)		0,35 (0,23; 0,52)		0,28 (0,16; 0,50)			



	DUO-E – dMMR/MSI-H patienter		NRG-GY018 – dMMR patienter		RUBY – dMMR/MSI-H patienter		Resultater	
	Durvalumab + kemoterapi (n = 55)	Placebo + ke- moterapi (n = 52)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 110)	Placebo + kemo- terapi (n = 112)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)	Durvalumab vs. dostarlimab	Pembrolizumab vs. dostarlimab
Sikkerhed, ITT	n = 235	n = 236	n = 382	n = 377	n = 241	n = 246		
Patienter med uønskede hændelser af grad $\geq 3^*$, n (%)	129 (54,9)	133 (56,4)	225 (58,9)	174 (46,2)	170 (70,5)	147 (59,8)	-12,2 % (-24,5; 0,1) OR: 0,58 (0,35; 0,99)	2 %-point
Patienter med alvorlige uøn- skede hændelser, n (%)	73 (31,1)	73 (30,9)	132 (34,6)	73 (19,4)	91 (37,8)	68 (27,6)	-10,0 % (-21,8; 1,8) OR: 0,63 (0,37; 1,09)	5 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	49 (20,9)	44 (18,6)	■	■	60 (24,9)	40 (16,3)	■	■
Patienter med immunrelate- rede uønskede hændelser, n (%)	66 (28,1)	16 (6,8)	137 (35,9)	96 (25,5)	137 (56,8)	88 (35,8)	0,3 %-point	-10,6 %-point

*Vurderet efter CTCAE **ITT-populationen.

HR = hazardratio; OR = odds ratio.



2.2 PICO-sæt 2 – Patienter med pMMR endometriecancer

2.2.1 Dostarlimab i kombination med kemoterapi vs. placebo i kombination med kemoterapi

Vurderingen baserer sig på en direkte sammenligning af subpopulationsdata fra pMMR/MSS-patienter i RUBY-studiet. Der refereres til bilag 7.1 samt ansøgningen vedr. dostarlimab + kemoterapi for studiebeskrivelse og baselinekarakteristika. Data stammer fra data-cut d. 22. september 2023 efter medianopfølgningstid på 37,5 mdr. i pMMR/MSS-subpopulationen [25,26].

Baselinekarakteristika var overordnet velbalancerede mellem de to arme i pMMR/MSS-subpopulationen. Der kan være mindre variationer i fordeling af histologier mellem forskellige befolkningsgrupper. Samlet set vurderer Medicinrådet, at pMMR/MSS-subpopulationen er repræsentativ for en forventet patientpopulation i dansk klinisk praksis, og der ikke er nogle forhold i studiet, der vil påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt.

Tabel 3 viser en oversigt over effektestimater fra subpopulationen af pMMR/MSS-patienter fra RUBY-studiet. Der refereres til Tabel 2 for oversigt over sikkerhedsdata fra studiet, baseret på studiets ITT-population.

Medicinrådets vurdering af dostarlimab i kombination med kemoterapi til pMMR endometriecancer

RUBY-studiet viste, at patienter med avanceret eller tilbagevendende pMMR/MSS endometriecancer i behandling med dostarlimab + kemoterapi progredierede senere sammenlignet med placebo + kemoterapi, se Tabel 3. OS-data viste, at patienterne også levede længere på behandling med dostarlimab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi med en absolut forskel på 7 mdr. i median OS (34,0 mdr. vs. 27,0 mdr.), men at HR for OS ikke var statistisk signifikant ($HR = 0,79$ (95 % CI 0,60; 1,04)). OS KM-kurven (se bilag 7.1.3) viser, at armene begyndte at adskille sig ved ca. 12 mdr. og forblev adskilte derefter. Den absolutte forskel i 1-års, 2-års og 3-års OS-rate lå på hhv. 1,1 %-point (82,3 % vs. 81,2 %), 13,3 % (66,5 % vs. 53,2 %) og 6,7 %-point (48,6 % vs. 41,9 %). 37,0 % af patienterne i placebo + kemoterapiarmen modtog efterfølgende behandling med immunterapi sammenlignet med 17,7 % i dostarlimab + kemoterapiarmen.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket i væsentlig grad af behandling med dostarlimab + kemoterapi (data på studiets ITT-population).

Behandlingen med dostarlimab + kemoterapi var forbundet med flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapi, se Tabel 2. Da dostarlimab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

Medicinrådet påpeger, at pMMR-status ikke er en prædiktiv markør for effekten af immunterapi, og det er uklart om effekten af immunterapi korrelerer med PD-L1-ekspression hos patienter med pMMR endometriecancer. Patientpopulationen i RUBY-



studiet var heterogen hvad angår sygdomskarakteristika, hvilket kan medføre, at patienternes prognose var varierende. På baggrund af de tilgængelige subpopulationsdata fra RUBY-studiet er det ikke muligt at vurdere, hvad der karakteriserer de patienter med pMMR endometrie-cancer, der vil have størst gavn af behandling med dostarlimab + kemoterapi, se også afsnit 2.3.

2.2.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi vs. placebo i kombination med kemoterapi

Vurderingen baserer sig på en direkte sammenligning af subpopulationsdata fra pMMR-patienter i NRG-GY018-studiet. Der refereres til bilag 7.2 samt ansøgningen vedr. pembrolizumab + kemoterapi for studiebeskrivelse og baselinekarakteristika. Data stammer fra data-cut d. 18. august 2023 efter medianopfølgningstid på 15,3 mdr. i pMMR-subpopulationen [24].

Baselinekarakteristika var overordnet velbalancerede mellem de to arme i pMMR-subpopulationen. Der kan være mindre variationer i fordeling af histologier mellem forskellige befolkningsgrupper. Samlet set vurderer Medicinrådet, at pMMR-subpopulationen er repræsentativ for en forventet patientpopulation i dansk klinisk praksis, og der ikke er nogle forhold i studiet, der vil påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt.

Tabel 3 viser en oversigt over effektestimater fra subpopulationen af pMMR-patienter fra NRG-GY018-studiet. Der refereres til Tabel 2 for oversigt over sikkerhedsdata fra studiet, baseret på studiets ITT-population.

Medicinrådets vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til pMMR endometrie-cancer

NRG-GY018-studiet viste, at patienter med avanceret eller tilbagevendende pMMR endometrie-cancer i behandling med pembrolizumab + kemoterapi progredierede senere sammenlignet med placebo + kemoterapi, se Tabel 3. OS-data viste, at der ikke var forskel i medianoverlevelse mellem de to arme (27,4 mdr. i pembrolizumab + kemoterapi-armen vs. 28,7 mdr. i placebo + kemoterapi-armen). OS KM-kurven (se bilag 7.2.3) viser, at armene ikke adskiller sig væsentligt, og den absolutte forskel i 1-års og 2-års rate ligger på hhv. 2,6 %-point (83,8 % vs. 81,2 %) og 4,7 %-point (63,0 % vs. 58,3 %). HR for OS var ikke statistisk signifikant (HR = 0,80 (95 % CI 0,59; 1,08)). 39,5 % af patienterne i placebo + kemoterapi-armen modtog efterfølgende behandling med immunterapi sammenlignet med 15,8 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen. Som beskrevet i afsnit 2.1.2, er tolkning af OS-data fra NRG-GY018-studiet begrænset af den tidlige afblænding i studiet, hvorefter de fleste patienter i placeboarmen stoppede med deres behandling, og en høj andel af patienterne modtog efterfølgende behandling med immunterapi.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket i væsentlig grad af behandling med pembrolizumab + kemoterapi (data på studiets ITT-population).

Behandlingen med pembrolizumab + kemoterapi var forbundet med flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapi, se Tabel 2. Da pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for



immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

Medicinerådet påpeger, at pMMR-status ikke er en prædiktiv markør for effekten af immunterapi, og det er uklart om effekten af immunterapi korrelerer med PD-L1-ekspression hos patienter med pMMR endometriecancer. Patientpopulationen i NRG-GY018-studiet var heterogen hvad angår sygdomskaraktetika, hvilket kan medføre, at patienternes prognose var varierende. På baggrund af de tilgængelige subpopulationsdata fra NRG-GY018-studiet er det ikke muligt at vurdere, hvad der karakteriserer de patienter med pMMR endometriecancer, der vil have størst gavn af behandling med pembrolizumab + kemoterapi, se også afsnit 2.3.



Tabel 3. Oversigt over effekt og sikkerhed i pMMR-populationen i hhv. NRG-GY018- og RUBY-studiet (PICO 2)

NRG-GY018* – pMMR-patienter		RUBY – pMMR-patienter		
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 294)	Placebo + kemoterapi (n = 294)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 192)	Placebo + kemoterapi (n = 184)
OS				
Hændelser, n (%)	77 (25,8)	92 (30,8)	97 (50,5)	109 (59,2)
Median, mdr.	28,9 (26,8; NR)	28,7 (24,0; 34,6)	34,0 (28,6; NR)	27,0 (21,5; 35,6)
1 års OS-rate	83,8 %	81,2 %	82,3 %	81,2 %
HR (95% CI)	0,80 (0,59; 1,08)		0,79 (0,60; 1,04)	
PFS				
Hændelser, n (%)	163 (54,7)	187 (62,5)	116 (60,4)	130 (70,7)
Median, mdr.	11,4 (10,9; 15,1)	10,6 (8,7; 11,3)	9,9 (9,0; 13,3)	7,9 (7,6; 9,8)
1 års PFS -rate	47,7 %	36,8 %	43,5 %	30,6 %
HR (95 % CI)	0,74 (0,60; 0,91)		0,76 (0,59; 0,98)	

*Baseret på den supplerende analyse.



2.3 Øvrige overvejelser

Overførbare til dansk klinisk praksis - patientpopulation

Medicinrådet vurderer, på baggrund af nuværende dansk klinisk praksis, at patienter med dMMR endometriecancer, der er kandidater til behandling med dostarlimab, durvalumab eller pembrolizumab, alle i kombination med kemoterapi, karakteriseres som:

FIGO-stadie IIIC-IV, alle histologier:

- Patienter, der er kandidater til neoadjuverende behandling
- Patienter, der er kandidater til adjuverende behandling
- Patienter, der får første tilbagefald ≥ 6 mdr. efter platinbaseret kemoterapi (neoadjuverende el. adjuverende)
- For alle patienter gælder, at tidligere eller samtidig lokal behandling (strålebehandling og/eller kirurgi) er tilladt.

Ydermere vurderer Medicinrådet, med afsæt i de nyeste anbefalinger fra ESGO (*The European Society of Gynaecological Oncology*), som blev præsenteret på deres årlige konference i februar 2025, at patienter med pMMR endometriecancer, der er kandidater til behandling med dostarlimab eller pembrolizumab, begge i kombination med kemoterapi, karakteriseres som:

Nydiagnosticeret, ikke-resektabel FIGO-stadie IIIC-IV sygdom eller tilbagevendende sygdom:

- Patienter uden tidligere behandling med kemoterapi, fraset i adjuverende setting (inkl. patienter med restsygdom efter operation)
- Patienter med alle histologier, fraset ER+ endometrioidt adenokarcinom grad 1-2
- Patienter, der får første tilbagefald ≥ 6 mdr. efter platinbaseret kemoterapi (neoadjuverende el. adjuverende)

Dostarlimab og pembrolizumab til pMMR endometriecancer

Vurderingen af dostarlimab + kemoterapi til pMMR endometriecancer er påbegyndt samtidigt med vurderingen af pembrolizumab + kemoterapi, hvorfor det vil være hensigtsmæssigt at tage stilling til, om de to behandlinger kan betragtes som klinisk ligeværdige.

På baggrund af de observerede subpopulationsanalyser på PFS fra RUBY og NRG-GY018 samt at både pembrolizumab og dostarlimab er PD-1-hæmmere med sammenlignelige virkningsmekanismer, finder Medicinrådet det sandsynligt, at dostarlimab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi er klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til patienter med avanceret eller tilbagevendende pMMR endometriecancer.



3. Referencer

1. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Epidemiologi og ætiologi - Endometrie-cancer [internet]. 2024. (Kliniske Retningslinjer | Kræft). Tilgængelig fra: http://www.dgcm.dk/images/retningslinier/Corpuscancer/DGCM_%20Epidemiologi_v1.0_28112024%201.pdf
2. NORCCAN. Danmark - Livmoder [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/norccan/factsheets/93/dk/countries/208/livmoder-200-danmark-208.pdf>
3. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. (National Årsrapport 2021/2022).
4. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Endometrial Cancer [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
5. Kræft i livmoderen - endometriecancer [internet]. Sundhed.dk. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/kræft-i-livmoderen-endometriecancer/>
6. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Kapitel 1: Indledning [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.dgcm.dk/images/Grupper/Endometriegruppen/horring/Kap%201%20Indledning%20uden%20koder.pdf>
7. Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1):e9.
8. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *International Journal of Oncology*. 2015;47(4):1189–202.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13.
10. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1–17.
11. De Felice F, Marchetti C, Tombolini V, Panici PB. Immune check-point in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(8):910–6.
12. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordano G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(9):860–77.



13. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Patologisk anatomisk procedure - endometriecancer [internet]. 2024. (Kliniske Retningslinjer | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dgcg/endometriecancer/dgcg_endo_pato_ana_end_v1.0_admgodk_170424.pdf
14. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(1):96–102.
17. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Onkologisk behandling af endometriecancer [internet]. 2023. (Kliniske Retningslinjer | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dgcg/endometriecancer/dgcg_onko-bh-endometrie_v.2.1_admgodk_191023.pdf
18. Baurain J-F, Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as a firstline treatment for endometrial cancer: Overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/EN-GOT-EN10 Trial. *Gynecologic Oncology*. 2024;190:S62–3.
19. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *JCO*. 2024;42(3):283–99.
20. AstraZeneca. DUO-E Clinical Study Report: A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. 2023.
21. Nieuwenhuysen EV, Moore K, Tillmanns T, Haygood C, Chambers S, Priebe A, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with/without olaparib for endometrial cancer: mismatch repair deficient and/or microsatellite instability-high subpopulation efficacy analyses from the DUO-E trial. I: Late-Breaking Abstracts [internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2024 [citeret 18. marts 2025]. s. A2.2-A3. Tilgængelig fra: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ijgc-2024-IGCS.4>
22. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145–58.
23. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - JEMPERLI [internet]. 2023. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf



24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Keytruda [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf
25. Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Annals of Oncology*. 2024;35(8):728–38.
26. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Jemperli [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf



4. Sammensætning af fagudvalg

Sammensætning af fagudvalget vedr. gynækologisk kræft

Forperson

Trine Zeeberg Iversen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab
for Klinisk Onkologi samt udpeget som
fagudvalgsmedlem af Dansk Selskab for Klinisk
Onkologi

Medlemmer

Anne Krejbjerg Motavaf
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Jacob Christian Lindegaard
Overlæge

Region Midtjylland

Trine Lembrecht Jørgensen (næstforperson)
Overlæge

Region Syddanmark

Dejan Labudovic
Afdelingslæge

Region Sjælland

Hanne Mathiesen
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dorthe Long
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Gitte Plambek
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



5. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.



6. Bilag 1 PICO-sæt 1 – dMMR endometriecancer

6.1 Durvalumab + kemoterapi vs. dostarlimab + kemoterapi

6.1.1 Kliniske studier

6.1.1.1 DUO-E

DUO-E-studiet er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af durvalumab + kemoterapi (paclitaxel og carboplatin) vs. placebo + kemoterapi (paclitaxel og carboplatin). Patienterne har nydiagnosticeret avanceret eller tilbagevendende endometriecancer og er kandidater til systemisk behandling.

699 patienter blev randomiseret 1:1:1 til behandling med durvalumab + platinbaseret kemoterapi i 6 serier efterfulgt af durvalumab monoterapi (n = 233) eller durvalumab i kombination med olaparib (n = 233) eller placebo + platinbaseret kemoterapi i 6 serier efterfulgt af placebo (n = 233). Patienter skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status 0 eller 1. Randomiseringen af patienter til hver studiearm var baseret på følgende stratifikationsfaktorer:

- MMR-status (dMMR vs. pMMR)
- Sygdomsstatus (tilbagevendende vs. nydiagnosticeret)
- Geografisk region (Asien vs. resten af verden)

Den anvendte population i den aktuelle ansøgning er begrænset til undergruppen af dMMR/MSI-H-patienter og inkluderer kun den arm, der modtager behandling med durvalumab + kemoterapi (n = 55).

6.1.1.2 RUBY

RUBY er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie i to dele. Studiets del 1 undersøger effekt og sikkerhed af dostarlimab + kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) vs. placebo + kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) hos patienter med endometriecancer. Patienterne har avanceret (stadium III eller IV) eller tilbagevendende sygdom og er kandidater til systemisk behandling. Det er kun data fra studiets del 1, der indgår i vurderingen.

494 patienter (245 i dostarlimab + kemoterapi og 249 i placebo + kemoterapi) blev randomiseret 1:1 til behandling med dostarlimab + platinbaseret kemoterapi i 6 serier efterfulgt af dostarlimab monoterapi eller placebo + platinbaseret kemoterapi i 6 serier efterfulgt af placebo. Patienternes behandlingsperiode var maksimum 3 år. Patienter skulle være i ECOG performance status 0 eller 1. Patienter blev stratificeret på baggrund



af MMR/MSI-status, tidligere strålebehandling af bækkenet samt sygdomsstatus (stadie III, stadiet IV eller tilbagevendende sygdom).

118 patienter havde dMMR/MSI-H endometriecancer; 53 i dostarlimab-armen og 65 i placeboarmen. 376 patienter havde pMMR/MSS endometriecancer; 192 i dostarlimab-armen og 184 i placeboarmen.

Studiets primære endepunkt var OS samt investigator-vurderet PFS jf. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version* (RECIST) v. 1.1. Sekundære endepunkter var bl.a. PFS vurderet af en uafhængig komité, objektiv reponsrate (ORR) og helbredsrelateret livskvalitet. Sikkerhed blev vurderet ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE) version 4.03).

6.1.2 Baselinekarakteristika i DUO-E og RUBY – dMMR-patienter

Tabel 4. Baselinekarakteristika i dMMR-patientpopulation i DUO-E og dMMR/MSI-H-patientpopulationen i RUBY

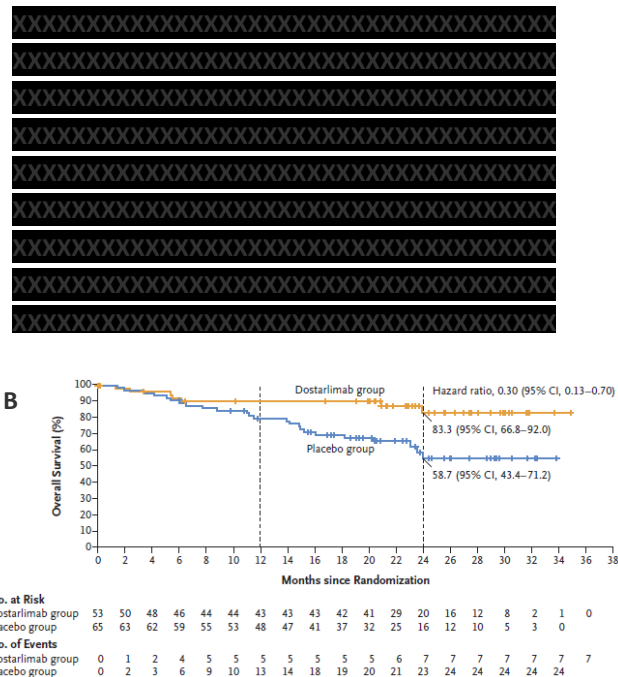
	DUO-E		RUBY	
	Durvalumab + kemoterapi (N = 46)	Placebo + kemoterapi (N = 49)	Dostarlimab + kemoterapi (N = 53)	Placebo + kemoterapi (N = 65)
Alder, median	63,0	63,0	61,0	66,0
≥ 65 år, n (%)	21 (45,7)	24 (49,0)	23 (43,4)	35 (53,8)
ECOG PS, n (%)				
0	23 (50,0)	29 (59,2)	28 (53,8)	39 (60,0)
1	23 (50,0)	20 (40,8)	24 (46,2)	26 (40,0)
Etnicitet, n (%)				
Kaukasisk	29 (63,0)	30 (61,2)	44 (83,0)	56 (86,2)
Sort	0	2 (4,1)	4 (7,5)	6 (9,2)
Asiatisk	14 (30,4)	15 (30,6)	2 (3,8)	0
Anden	2 (4,3)	0	1 (1,9)	1 (1,5)
Ikke rapporteret	1 (2,2)	2 (4,1)	2 (3,8)	2 (3,1)
Region, n (%)				
Asien	14 (30,4)	14 (28,6)	NA	NA
Resten af verden	32 (69,6)	35 (71,4)	53 (100)	65 (100)
Histologi, n (%)				
Endometrioid	33 (71,7)	41 (83,7)	45 (84,9)	54 (83,1)
Serøs	2 (4,3)	2 (4,1)	0	1 (1,5)



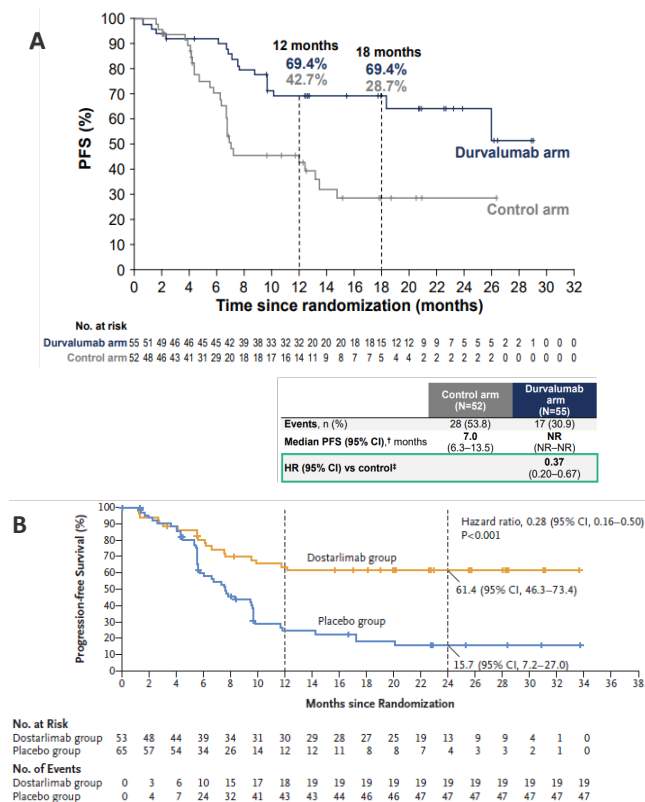
	DUO-E		RUBY	
	Durvalumab + kemoterapi (N = 46)	Placebo + kemoterapi (N = 49)	Dostarlimab + kemoterapi (N = 53)	Placebo + kemoterapi (N = 65)
Karcinosarkom	3 (6,5)	2 (4,1)	4 (7,5)	2 (3,1)
Andet	8 (17,4)	4 (8,2)	3 (5,7)	4 (6,2)
Sygdomsstatus, n (%)				
Primær stadie III	6 (13,0)	3 (6,1)	10 (18,9)	14 (21,5)
Primær stadie IV	14 (30,4)	21 (42,9)	16 (30,2)	19 (29,2)
Tilbagevendende	26 (56,5)	25 (51,0)	27 (50,9)	32 (49,2)
Tidligere kemoterapi, n (%)				
	6 (13,0)	5 (10,2)	7 (13,2)	9 (13,8)
Tidligere stråle- behandling, n (%)				
	17 (37,0)	18 (36,7)	19 (35,8)	22 (33,8)



6.1.3 KM-kurve fra DUO-E og RUBY – OS og PFS



Figur 2. KM-plot for OS hos dMMR/MSI-H-patienter fra A) DUO-E-studiet og B) RUBY-studiet



Figur 3. KM-plot for PFS hos dMMR/MSI-H-patienter fra A) DUO-E-studiet og B) RUBY-studiet



6.2 Pembrolizumab + kemoterapi vs. dostarlimab + kemoterapi

6.2.1 Kliniske studier

6.2.1.1 NRG-GY018

NRG-GY018 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed pembrolizumab + kemoterapi direkte med placebo + kemoterapi til 1. linjebehandling af avanceret eller tilbagevendende endometrie-cancer. Forsøget blev finansieret af *National Cancer Institute* (NCI), som leverede pembrolizumab og placebo uden beregning. Der blev ydet finansiering fra MSD gennem et forskningssamarbejde og en udviklingsaftale med NCI. Studiet er også benævnt KEYNOTE-868.

810 patienter (404 i pembrolizumab + kemoterapi og 406 i placebo + kemoterapi) blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi efterfulgt af pembrolizumab alene, eller placebo + platinbaseret kemoterapi efterfulgt af placebo alene. Patienternes behandlingsperiode var maksimum ca. 2 år (20 serier med pembrolizumab). Deltagerne var i en ECOG performance status 0-2. Tidligere kemoterapi var ikke tilladt, undtagen adjuverende behandling, hvis afsluttet min. 12 måneder før inklusion i studiet. Patienterne blev stratificeret efter MMR status (dMMR vs. pMMR), ECOG performance status (0 eller 1 vs. 2), og tidligere adjuverende behandling (ja vs. nej).

MMR-status blev vurderet ved ICH. 222 patienter havde dMMR endometrie-cancer; 110 i pembrolizumab-armen og 112 i placeboarmen. 588 patienter havde pMMR endometrie-cancer; 294 i hver arm.

Det primære effektmål i studiet var PFS vurderet af investigator per RECIST v. 1.1. Studiet var designet til at have tilstrækkelig statistisk styrke til at kunne vurdere effekten på PFS i både dMMR og pMMR-populationen. En planlagt interimanalyse (IA) blev udført med data cut-off d. 6. dec. 2022 (pMMR-populationen, median opfølgningstid 8,7 mdr. (interval 0,1-37,2)) og d. 16. dec. 2022 (dMMR-populationen, median opfølgningstid 13,6 mdr. (interval 0,6-39,4)). Her var resultaterne vedr. det primære effektmål statistisk signifikante, og analysen blev således den endelige fsva. PFS. EMA vurderede, at data fra IA var umodne (kort opfølgningstid og ca. 40 % af patienterne modtog stadigvæk behandling). Der blev derfor i forbindelse med EMAs godkendelse udført en ikke-præspecificeret, supplerende analyse med data cut-off d. 18. august 2023 (median opfølgningstid 15,3 mdr. (interval 0,5-45,6) i pMMR-populationen og 19,2 mdr. (interval 0,6-47,4) i dMMR-populationen).

6.2.1.2 RUBY

Der henvises til bilag 6.1.1.2 for studiebeskrivelse af RUBY-studiet.



6.2.2 Baselinekarakteristika i NRG-GY018 og RUBY – dMMR-patienter

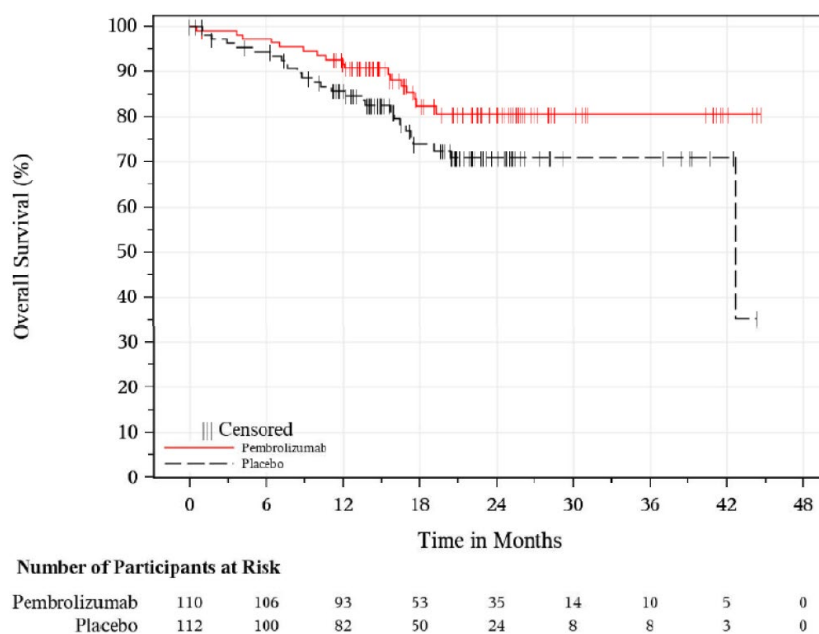
	NRG-GY018 - dMMR		RUBY – dMMR	
	Pembro + kemoterapi (N = 110)	Placebo + kemoterapi (N = 112)	Dostarlimab + kemoterapi (N = 53)	Placebo + kemoterapi (N = 65)
Medianalder (range)	67 (39-82)	66 (37-86)	61 (45-81)	66 (39-85)
Etnicitet, n (%)				
Hvid	91 (82,7)	85(75,9)	44 (83)	56 (86)
Sort	10 (9,1)	9 (8,0)	4 (8)	6 (9)
Asiatisk	3 (2,7)	4 (3,6)	2 (4)	0
<i>American Indian/Alaska Native</i>	0	2 (1,8)	0	1(2)
<i>Native Hawaiian/ Other Pacific Islander</i>	0	0	1 (2)	0
Ukendt/ikke rapporteret	6 (5,4)	12 (10,7)	2 (4)	2 (3)
<i>Multiracial</i>	0	0	-	-
ECOG performance status, n (%)				
0	70 (63,6)	72 (64,3)	22/52 (54)	39/65 (60)
1	39 (35,5)	36 (32,1)	24/52 (46)	26/65 (40)
2	1 (0,9)	6 (5,4)	-	-
Sygdomsstatus, n (%)				
Primær stadie III	44 (40,0)	39 (34,8)	10 (18,9)	14 (21,5)
Primær stadie IV			16 (30,2)	19 (29,2)
Tilbagevendende	64 (58,2)	71 (63,4)	27 (50,9)	32 (49,2)
Vedvarende	2 (1,8)	2 (1,8)	-	-
Histologi, n (%)				
Karcinosarkom	-	-	4 (8)	1 (2)
Endometrioid	87 (79,1)	93 (83,0)	44 (83)	56 (86)



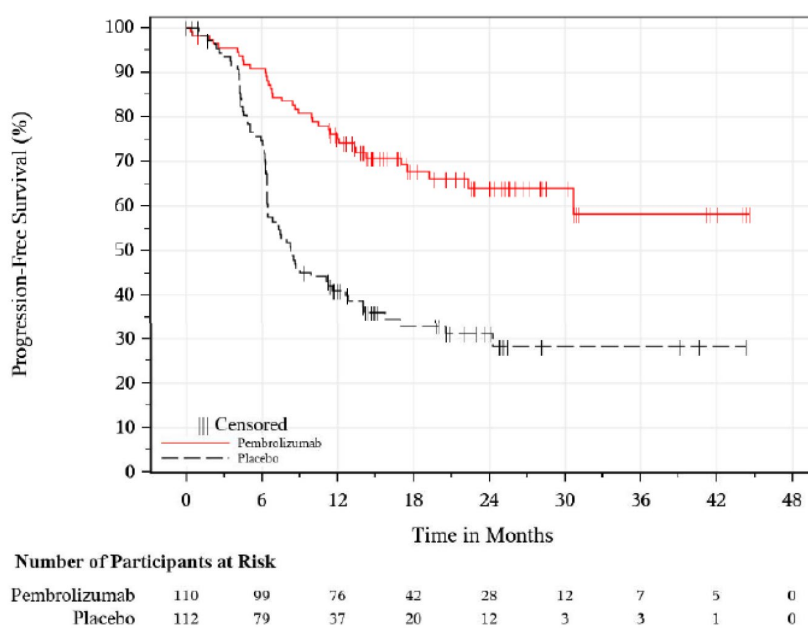
	NRG-GY018 - dMMR		RUBY – dMMR	
	Pembro + kemoterapi (N = 110)	Placebo + kemoterapi (N = 112)	Dostarlimab + kemoterapi (N = 53)	Placebo + kemoterapi (N = 65)
G1	20 (18,2)	34 (30,4)	-	-
G2	52 (47,3)	43 (38,4)	-	-
G3	15 (13,6)	16 (14,3)	-	-
Blandet epitel	3 (2,7)	2 (1,8)	2 (4)	4 (6)
Serøs adenokarcinom	4 (3,6)	1 (0,9)	1 (2)	1 (2)
Clear-celle adenokarcinom	-	-	0	0
Mucøs adenokarcinom	-	-	0	0
Adenokarcinom, NOS	12 (10,9)	12 (10,7)	-	-
(U)differentieret	4 (3,6)	4 (3,6)	0	0
Andre/ <i>pending</i>	-	-	2 (4)	3 (5)
Tidligere behandling, n (%)				
Kemoterapi				
Ja	4 (3,6)	8 (7,1)	-	-
Nej	106 (96,4)	104 (92,9)	-	-
Radioterapi				
Ja	42 (38,2)	54 (48,2)	8 (15)	13 (20)
Nej	68 (61,8)	58 (51,8)	45 (85)	52 (80)



6.2.3 KM-kurve fra NRG-GY018 og RUBY – OS og PFS



Figur 4. KM-plot for OS hos dMMR-patienter fra NRG-GY018-studiet (supplerende analyse)



Figur 5. KM-plot for PFS hos dMMR-patienter fra NRG-GY018-studiet (supplerende analyse)

Der henvises til Figur 2 og Figur 3 for KM-plots for OS og PFS hos dMMR-patienter fra RUBY.



7. Bilag 2 PICO-sæt 2 – pMMR endometriecancer

7.1 Dostarlimab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi

7.1.1 Kliniske studier

7.1.1.1 RUBY

Der henvises til bilag 6.1.1.2 for studiebeskrivelse af RUBY-studiet.

7.1.2 Baselinekarakteristika i RUBY – pMMR/MSS-patienter

Tabel 5. Baselinekarakteristika i pMMR/MSS-patientpopulationen i RUBY

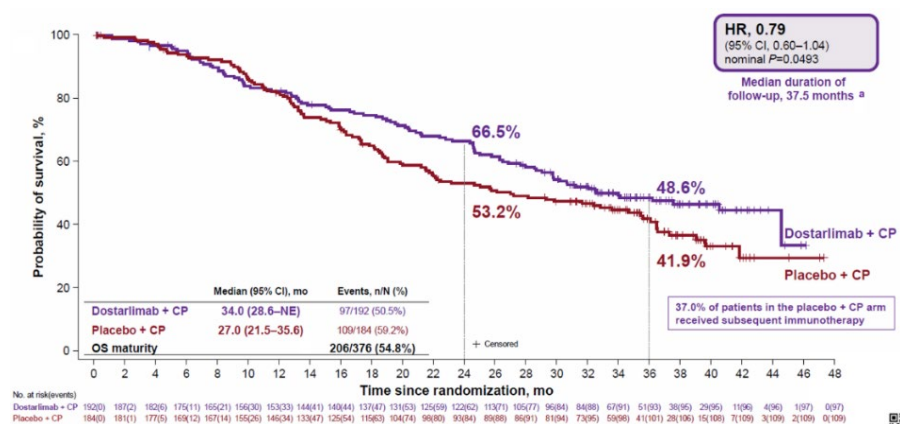
	MMRp/MSS population	
	Dostarlimab + kemoterapi (N = 192)	Placebo + kemoterapi (N = 184)
Alder, år		
Median (interval)	■	■
≥ 65, n (%)	■	■
Etnicitet, n (%)		
Kaukasisk	■	■
Asiatisk	■	■
Anden	■	■
Ikke oplyst eller ukendt	■	■
ECOG performance status, n/total, n (%)		
0	■	■
1	■	■
2	■	■
FIGO stadie ved diagnose, n (%)		
I	■	■
II	■	■



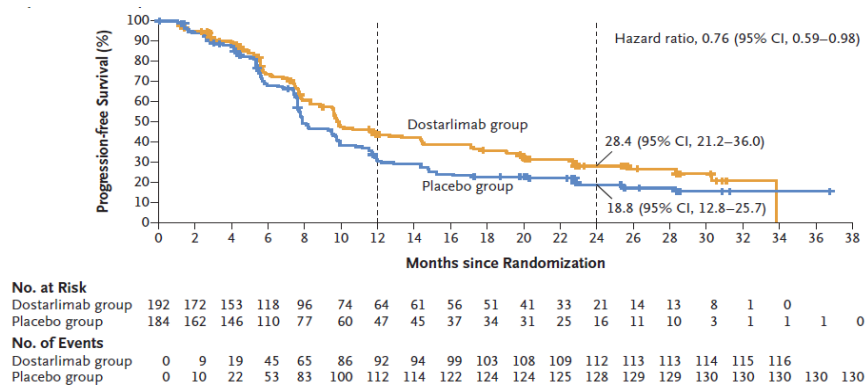
	MMRp/MSS population	
	Dostarlimab + kemoterapi (N = 192)	Placebo + kemoterapi (N = 184)
III	■	■
IV	■	■
Ukendt	■	■
Sygdomsstatus, n (%)		
Primær stadie III	■	■
Primær stadie IV	■	■
Tilbagevendende	■	■
BMI		
Median (range)	■ ■	■ ■
Histologi, n (%)		
Karcinosarkom	■	■
Endometrioidt adenokarcinom	■	■
Blandet histologi	■	■
Serøst adenokarcinom	■	■
Clearcelle adenokarcinom	■	■
Mucinøst adenokarcinom	■	■
Udifferentieret adenokarcinom	■	■
Andet	■	■
MMR-MSI-status, n (%)		
dMMR/MSI-H	■	■
pMMR/MSS	■	■
Tidligere strålebehandling af bækken, n (%)		
Ja	■	■
Nej	■	■



7.1.3 KM-kurve fra RUBY – OS og PFS



Figur 5. KM-plot for OS hos pMMR-patienter fra RUBY-studiet



Figur 6. KM-plot for PFS hos pMMR-patienter fra RUBY-studiet

7.2 Pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi

7.2.1 Kliniske studier

7.2.1.1 NRG-GY018

Der henvises til bilag 6.2.1.1 for studiebeskrivelse af NRG-GY018-studiet.

7.2.2 Baselinekarakteristika i NRG-GY018 – pMMR-patienter

Tabel 6. Baselinekarakteristika i pMMR -patientpopulationen i NRG-GY018

	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 294)	Placebo + kemoterapi (n = 294)
Medianalder (range)	66,0 (31-94)	66,1 (29-91)
Etnicitet, n (%)		

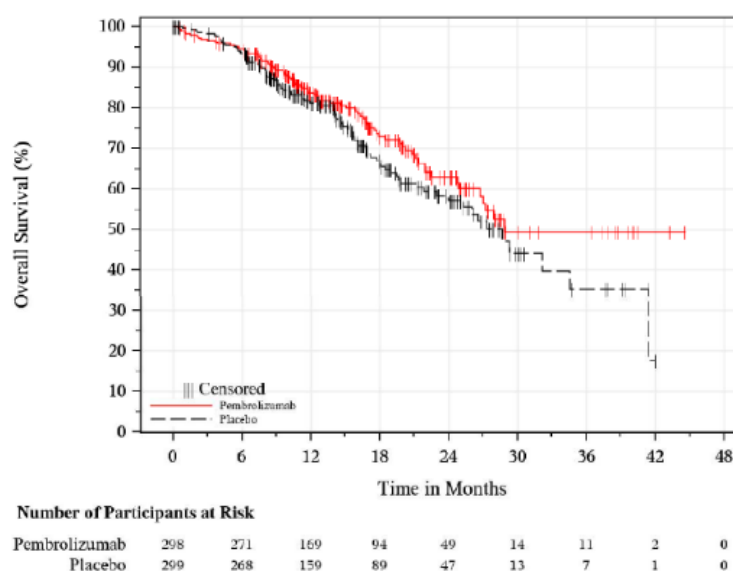


	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 294)	Placebo + kemoterapi (n = 294)
Hvid	212 (72,1)	212 (72,1)
Sort	46 (15,6)	50 (17,0)
Asiatisk	17 (5,8)	14 (4,8)
<i>American Indian/Alaska Native</i>	2 (0,7)	2 (0,7)
<i>Native Hawaiian/Other Pacific Islander</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
Ukendt/ikke rapporteret	15 (5,1)	12 (4,1)
<i>Multiracial</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
ECOG performance status, n (%)		
0	198 (67,3)	197 (67,0)
1	87 (29,6)	88 (29,9)
2	9 (3,1)	9 (3,1)
Sygdomsstatus, n (%)		
Primær stadie III-IV	120 (40,8)	134 (45,6)
Tilbagevendende	172 (58,5)	159 (54,1)
Vedvarende	2 (0,7)	1 (0,3)
Histologi, n (%)		
Endometrioid	159 (54,1)	146 (49,7)
G1	55 (18,7)	45 (15,3)
G2	51 (17,3)	59 (20,1)
G3	53 (18,0)	42 (14,3)
Blandet epitel	6 (2,0)	10 (3,4)
Serøs adenokarcinom	79 (26,9)	76 (25,9)
Clear-celle adenokarcinom	19 (6,5)	20 (6,8)
Adenokarcinom, NOS	24 (8,2)	35 (11,9)
(U)differentieret	7 (2,4)	6 (2,0)
Ukendt	0	1 (0,3)
Tidligere behandling, n (%)		
Kemoterapi		
Ja	72 (25,2)	76 (25,9)



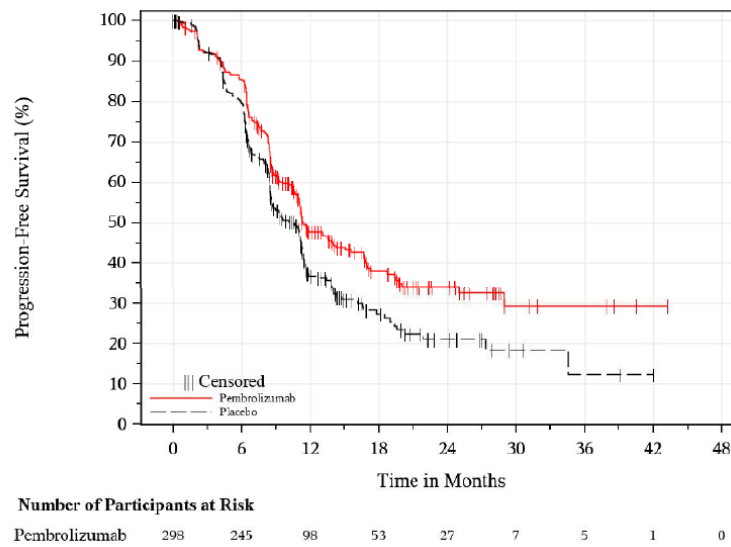
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 294)	Placebo + kemoterapi (n = 294)
Nej	220 (74,8)	219 (74,5)
Radioterapi		
Ja	118 (40,1)	124 (42,2)
Nej	176 (59,9)	170 (57,8)
Operation		
Ja	261 (89,1)	254 (83,1)
Nej	29 (9,9)	46 (15,4)
Manglende data	3 (1,0)	4 (1,4)

7.2.3 KM-kurve fra NRG-GY018 – OS og PFS



Database Cutoff Date: 18AUG2023.

Figur 7. KM-plot for OS hos pMMR-patienter fra NRG-GY018-studiet. 9 patienter med pMMR endometrieccancer blev randomiseret efter IA (4 i pembrolizumab + kemoterapiarmen og 5 i placebo + kemoterapiarmen) og dermed kun inkluderet i den supplerende analyse.



Figur 8. KM-plot for PFS hos pMMR-patienter fra NRG-GY018-studiet. 9 patienter med pMMR endometriecancer blev randomiseret efter IA (4 i pembrolizumab + kemoterapiarmen og 5 i placebo + kemoterapiarmen) og dermed kun inkluderet i den supplerende analyse.



8. Bilag 3 Efterfølgende behandling

Tabel 7. Efterfølgende behandlinger for dMMR-patienterne i hhv. DUO-E-studiet, NRG-GY018-studiet og RUBY-studiet

	DUO-E-studiet – dMMR-patienter*		NRG-GY018-studiet – dMMR-patienter		RUBY-studiet – dMMR/MSI-H-patienter	
	Durvalumab + kemoterapi (n = 46)	Placebo + kemoterapi (n = 49)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 110)	Placebo + kemoterapi (n = 112)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)
Efterfølgende kræftbehandling, n (%)			26 (23,6)	64 (57,1)	15 (28,3)	38 (58,5)
Immunterapi	-	-	10 (9,1)	53 (47,3)	8 (15,1)	25 (38,5)
Pembrolizumab	33,3 %	30,0 %	9 (8,2)	50 (44,6)	4 (7,5)	20 (30,8)
Pembrolizumab – lenvatinib	-	-	-	-	3 (5,7)	2 (3,1)
Dostarlimab	8,3 %	10,0 %	-	-	0 (0,0)	3 (4,6)
Pembrolizumab – tamoxifen	-	-	-	-	1 (1,9)	0 (0,0)
Retifanlimab – epacadostat	-	-	-	-	1 (1,9)	0 (0,0)
Durvalumab	-	-	1 (0,9)	3 (2,7)	-	-
Nivolumab	-	-	0 (0,0)	1 (0,9)	-	-
Retifanlimab	-	-	0 (0,0)	1 (0,9)	-	-
Anti-angiogenese	-	-	5 (4,5)	17 (15,1)	-	-
Bevacizumab	-	-	0 (0,0)	6 (5,4)	-	-
Bevacizumab awwb	-	-	-	-	-	-



	DUO-E-studiet – dMMR-patienter*		NRG-GY018-studiet – dMMR-patienter		RUBY-studiet – dMMR/MSI-H-patienter	
	Durvalumab + kemoterapi (n = 46)	Placebo + kemoterapi (n = 49)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 110)	Placebo + kemoterapi (n = 112)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 53)	Placebo + kemoterapi (n = 65)
Bevacizumab bvzr	-	-	-	-	-	-
Cediranib	-	-	2 (1,8)	1 (0,9)	-	-
Lenvatinib	■	■	3 (2,7)	8 (7,1)	-	-
Lenvatinib mesylate			0 (0,0)	2 (1,8)	-	-
Kemoterapi	-	-	-	-	-	-
■	■	■	-	-	-	-
■	■	■	-	-	-	-
■	■	■	-	-	-	-
■	■	■	-	-	-	-
Strålebehandling	■	■	-	-	-	-

*Eterfølgende behandling er opgjort blandt patienter, der har modtaget minimum én efterfølgende behandling.



Tabel 8. Efterfølgende behandlinger for pMMR-patienterne i hhv. NRG-GY018-studiet og RUBY-studiet

	NRG-GY018-studiet – pMMR-patienter		RUBY-studiet – pMMR/MSS-patienter	
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 298)	Placebo + kemoterapi (n = 299)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 192)	Placebo + kemoterapi (n = 184)
Efterfølgende kræftbehandling, n (%)	115 (38,6)	175 (58,5)	105 (54,7)	134 (72,8)
Immunterapi	47 (15,8)	118 (39,5)	34 (17,7)	68 (37,0)
Pembrolizumab	45 (15,1)	110 (36,8)	9 (4,7)	20 (10,9)
Pembrolizumab – lenvatinib	-	-	22 (11,5)	43 (23,4)
Dostarlimab	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)
MK7694A	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)
Pembrolizumab – tamoxifen	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)
Retifanlimab – epacadostat	-	-	0 (0,0)	2 (1,1)
Investigational product	-	-	1 (0,5)	1 (0,5)
Atezolizumab – ipatasertib	-	-	0 (0,0)	1 (0,5)
Avelumab – axitinib	-	-	0 (0,0)	1 (0,5)
Bevacizumab – atezolizumab	-	-	0 (0,0)	1 (0,5)
Durvalumab - cediranib	-	-	0 (0,0)	2 (1,1)



	NRG-GY018-studiet – pMMR-patienter		RUBY-studiet – pMMR/MSS-patienter	
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 298)	Placebo + kemoterapi (n = 299)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 192)	Placebo + kemoterapi (n = 184)
Durvalumab – Olaparib	-	-	2 (1,0)	0 (0,0)
Nivolumab - BMS986207 – COM701	-	-	0 (0,0)	1 (0,5)
Nivolumab – lucitanib	-	-	0 (0,0)	1 (0,5)
SGN-ALPV	-	-	0 (0,0)	1 (0,5)
Atezolizumab	0 (0,0)	3 (1,0)	-	-
Durvalumab	2 (0,7)	4 (1,3)	-	-
Nivolumab	0 (0,0)	2 (0,7)	-	-
Anti-angiogenese	52 (17,4)	102 (34,1)		
Bevacizumab	17 (7,9)	17 (6,2)	-	-
Bevacizumab awwb	2 (0,7)	1 (0,3)	-	-
Bevacizumab bvzr	0 (0,0)	1 (0,3)	-	-
Cediranib	2 (0,7)	3 (1,0)	-	-
Lenvatinib	32 (10,7)	78 (26,1)	-	-
Lenvatinib mesilate	2 (0,7)	7 (2,3)	-	-



	NRG-GY018-studiet – pMMR-patienter		RUBY-studiet – pMMR/MSS-patienter	
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 298)	Placebo + kemoterapi (n = 299)	Dostarlimab + kemoterapi (n = 192)	Placebo + kemoterapi (n = 184)
Kemoterapi	-	-	63 (32,8)	61 (33,2)
Hormonbehandling	-	-	18 (9,4)	20 (10,9)
Strålebehandling	-	-	26 (13,5)	21 (11,4)
Andet	-	-	8 (4,2)	20 (10,9)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk